

PCT/JP03/16582

24.12.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年12月25日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-375153

[ST. 10/C]: [JP2002-375153]

出 願 人
Applicant(s): 山之内製薬株式会社

REC'D 19 FEB 2004

WIFO

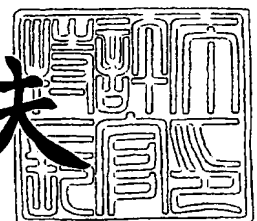
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 2月 5日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 0000003221

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D211/32

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県高萩市赤浜 1 6 0 - 2 山之内製薬株式会社内

 【氏名】 吉田 信也

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

 【氏名】 渡辺 俊博

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県高萩市赤浜 1 6 0 - 2 山之内製薬株式会社内

 【氏名】 丸茂 清隆

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

 【氏名】 掛札 昭夫

【特許出願人】

 【識別番号】 000006677

 【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

 【代表者】 竹中 登一

【代理人】

 【識別番号】 100089200

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 長井 省三

 【電話番号】 03-5916-5530

【選任した代理人】

【識別番号】 100098501

【弁理士】

【氏名又は名称】 森田 拓

【電話番号】 03-5916-5527

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

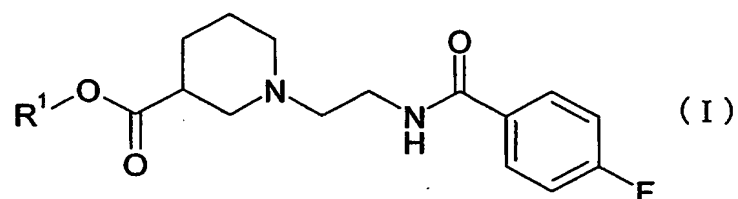
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規フルオロベンズアミド誘導体及びその製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I) で示されるフルオロベンズアミド誘導体又はその塩。

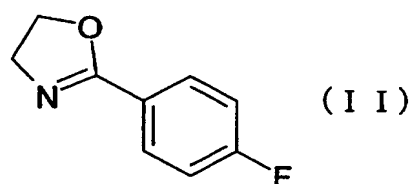
【化 1】



[式中、R¹は-H又は低級アルキルを示す。]

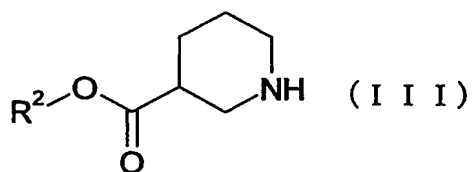
【請求項 2】 請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物の製造法であって、式 (I I)

【化 2】



で示される 2-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾールと式 (I I I)

【化 3】

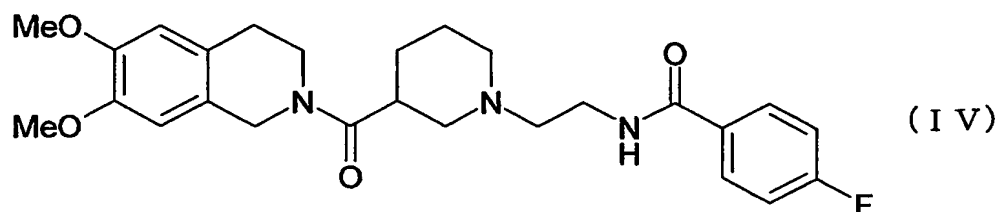


[式中、R²は-H又は低級アルキルを示す。]

で示されるニペコチン酸誘導体とを酸性条件下で反応させ、必要に応じて低級アルキルエステルの加水分解反応に付すことを特徴とする製造法。

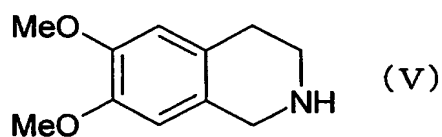
【請求項 3】 式 (I V)

【化4】



で示されるN- {2- [3- (6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル) ピペリジノ] エチル} -4-フルオロベンズアミドの製造法であって、請求項2の製造法により得られる、請求項1記載の式(I)で示される化合物を、必要に応じて低級アルキルエステルの加水分解反応に付し、さらに、式(V)

【化5】



で示される6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンとを縮合させることを特徴とする製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、N- {2- [3- (6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル) ピペリジノ] エチル} -4-フルオロベンズアミド（以下、「化合物A」という。）の新規製造法、並びに該製造法の間体として用いることができる新規ニペコチン酸誘導体及びその製造法に関する。

【0002】

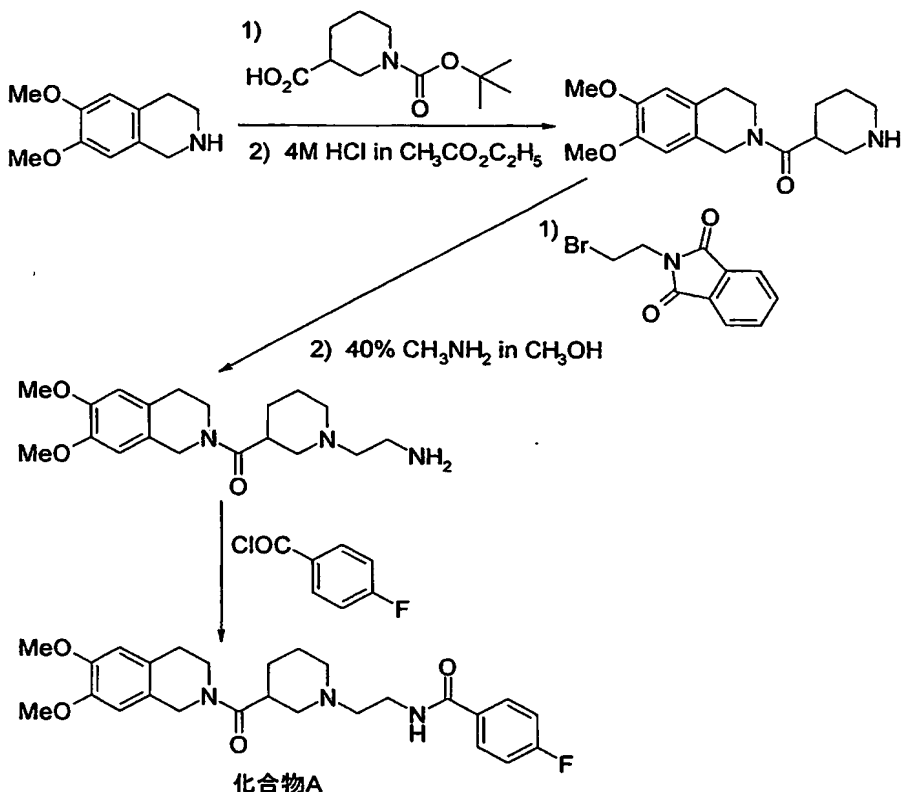
【従来の技術】

化合物Aは、If電流を阻害する作用を有し、選択的に心拍数を低下させ、心筋の酸素消費量を減少させる、強力で特異的な活性を示すことより、狭心症や心筋

梗塞等の虚血性心疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の循環器系疾患の予防及び／又は治療剤として有用であることが知られている（特許文献１）。

該文献には、化合物Aが以下の製造法（以下、「製造法X」という。）に従って製造されたことが記載されている。

【化6】



しかしながら、製造法Xの最終工程である1級アミンのフルオロベンゾイル化においては、ジアシル体が生成することがあり、反応条件の制御が困難となることが大いに予想される。また、製造法Xは全工程中に、工業製造上、生産効率の低下を招く脱保護反応を2工程も含んでおり、このための廃棄物も多く、工業的製造法としては問題があった。また、工程数が多く、カラムクロマトグラフィーを用いた精製が必要であることから、工業的製造法としては好ましくない。さらに、抽出工程やカラムクロマトグラフィーによる精製工程におけるクロロホルムの使用についても環境上好ましくない。

【0 0 0 3】

【特許文献1】国際公開第W000/75133号パンフレット

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

上記のような状況下、工程数が少なく、全収率のより高い、工業的製造上、生産効率の高い優れた製造法の開発が切望されている。

【0005】

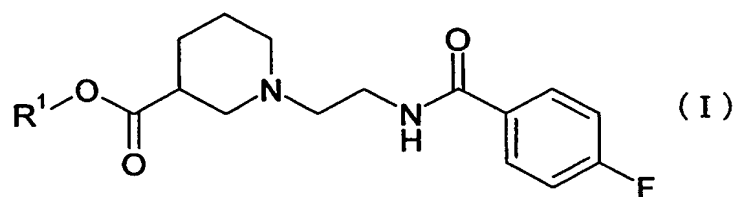
【課題を解決するための手段】

本発明者等は、化合物Aの別途製造法について鋭意検討した結果、下記製造法3及び製造法4で示される新規製造法が化合物Aの優れた製造法であること、及びそれらの製造法において原料として用いられる下記式(I)で示される新規ニペコチン酸誘導体が、化合物Aを収率よく合成するための優れた中間体であることを見だし、本発明を完成させた。

【0006】

即ち、本発明によれば、下記製造法3又は製造法4で示される化合物Aの新規製造法において中間体として有用な、式(I)で示される新規フルオロベンズアミド誘導体又はその塩が提供される。

【化7】

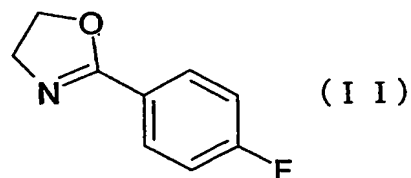


[式中、R¹は-H又は低級アルキルを示す。]

【0007】

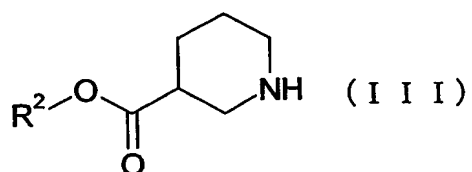
さらに、本発明によれば、式(I)で示される化合物の新規製造法であって、式(II)

【化8】



で示される 2-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾールと式
(I I I)

【化9】



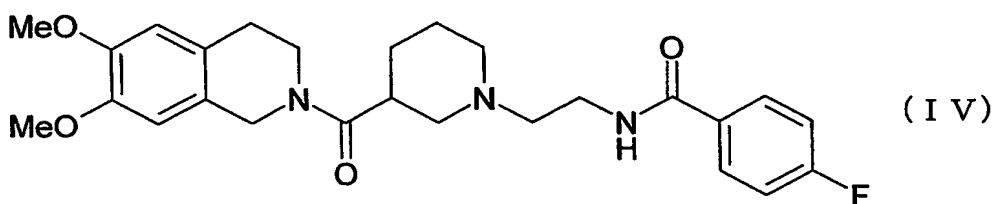
[式中、R²は-H又は低級アルキルを示す。]

で示されるニペコチン酸誘導体とを酸性条件下で反応させ、必要に応じて低級アルキルエステルの加水分解反応に付すことを特徴とする製造法が提供される。

【0008】

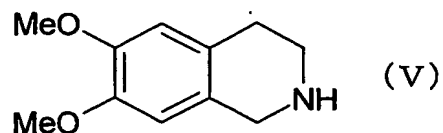
さらに、本発明によれば、式 (I V)

【化10】



で示される化合物Aの製造法であって、上記製造法により得られる、請求項1記載の式 (I) で示される化合物を必要に応じて低級アルキルエステルの加水分解反応に付し、さらに、式 (V)

【化11】



で示される6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンとを縮合させることを特徴とする製造法が提供される。

【0009】

【発明の実施の形態】

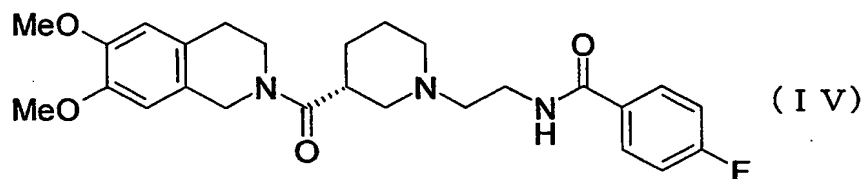
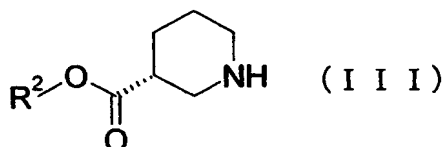
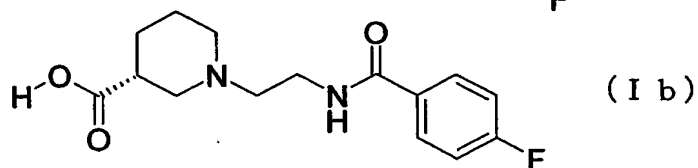
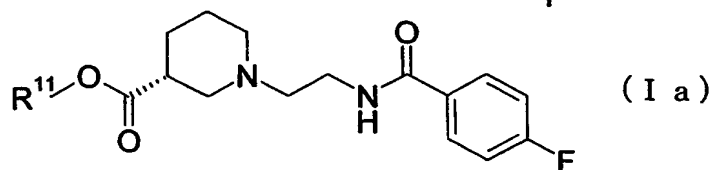
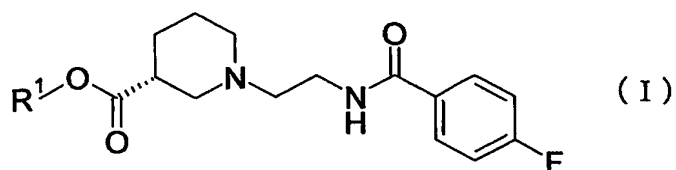
本発明をさらに説明すると次の通りである。

本明細書中、「低級アルキル」とは、C₁₋₆の直鎖又は分枝状のアルキルであり、具体的には例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル若しくはヘキシル、又はイソプロピル等のこれらの構造異性体であり、好ましくはC₁₋₄のアルキルであり、さらに好ましくはメチル、エチル、イソプロピルであり、特に好ましくはエチルである。

【0010】

また、本明細書中、式(I)、(Ia)、(Ib)、(III)及び(IV)で示される化合物は、不斉炭素を有するため光学異性体が存在する。本発明には、これら光学異性体の混合物や単離されたもの、及びこれらを用いた製造法を包含する。これらの光学異性体のうち、好ましくは(R)一体、即ち、下記式で示される化合物である。

【化12】



(式中、 R^1 及び R^2 は—Hまたは低級アルキルを、 R^{11} は低級アルキルを示す。

)

【0011】

また、本発明には、本発明化合物の一部が放射性同位元素でラベル化された化合物、及び化合物の一部が放射性同位元素でラベル化された化合物を用いた製造法も包含される。

さらに、本発明には、本発明化合物の塩、水和物及び溶媒和物、並びに塩を形成し、水和し、若しくは溶媒和した化合物を用いた製造法も包含される。かかる塩として、具体的には例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、

アスパラギン酸又はグルタミン酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属を含む無機塩基との塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩、4級アンモニウム塩等が挙げられる。

【0012】

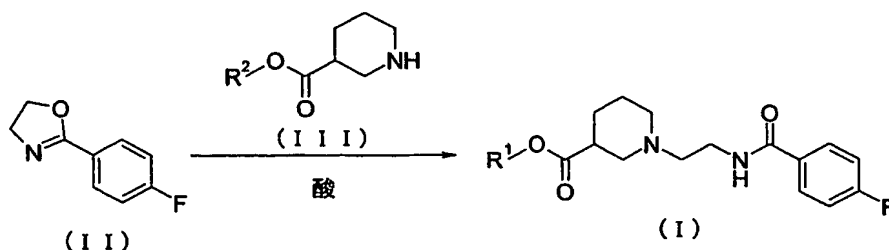
以下、本発明に係る製造法につきさらに説明する。

なお、本発明に係る製造法においては保護基を必要とせず、化合物Aを製造することができるが、必要な場合には化合物の官能基の種類によって、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基、即ち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかる後、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては、例えばカルボキシル基やアミノ基を挙げることができ、それらの保護基としては、例えばグリーン (Greene) 及びウツツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

【0013】

(製造法1) 式(I)で示される化合物の製造法

【化13】



(式中、 R^2 及び R^1 は-H又は低級アルキルを示す。)

本製造法は、式(II)で示される2-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾールと式(III)で示されるニペコチン酸誘導体とを酸性条件下反応させ、式(I)で示される化合物を製造する方法である。

本製造法において用いることのできる酸としては、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエ

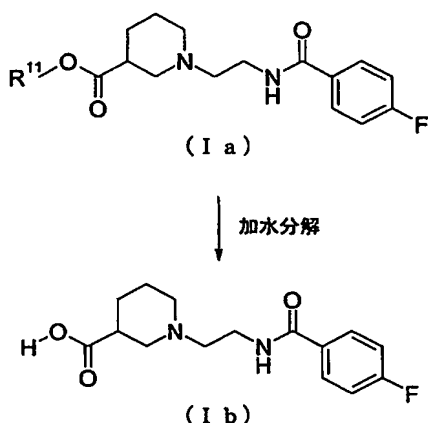
ンスルホン酸又はその水和物、ギ酸、酢酸等の有機酸、あるいは三フッ化ホウ素エーテラート、塩化亜鉛等のルイス酸を挙げることができるが、工業的製造上は、安価かつ取り扱い容易で、高収率で反応を進行させるスルホン酸系の有機酸、特にp-トルエンスルホン酸又はその水和物が好ましい。その中でもp-トルエンスルホン酸水和物が好ましい。酸は化合物 (I I) に対し、10~120モル%使用することができるが、触媒量で反応を行うとエピ化のおそれがあるため、化合物 (I I) に対し1等量乃至若干の過剰量を加えて反応を行うことが好ましい。具体的には、100~110モル%使用することが好ましい。

反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等の非プロトン性極性溶媒；ピリジン；水又はこれらの混合溶媒；等の、反応に不活性な溶媒中、冷却下乃至加熱還流下で行われ、トルエン溶媒中、加熱還流下に行う方法が好ましい。また、無溶媒下で行うこともできる。

【0014】

(製造法2) 式 (I) で示される化合物のうち R^1 が -H である本発明化合物の製造法

【化14】



(式中、 R^{11} は低級アルキルを示す。)

本製造法は、製造法1により得られた本発明化合物 (I a) を加水分解して、式 (I) で示される化合物のうち R^1 が -H である本発明化合物 (I b) を製造

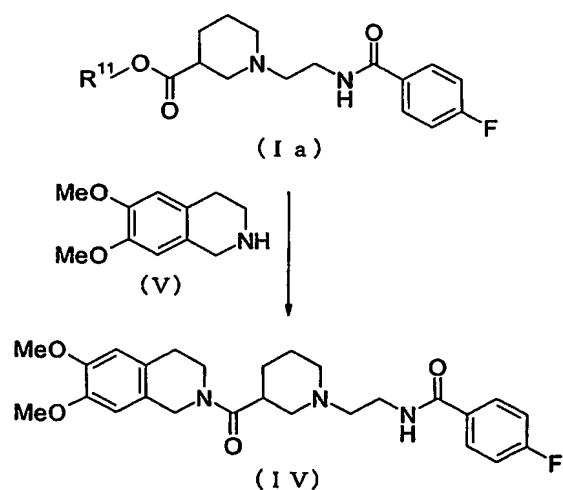
する方法である。

反応は、化合物 (I a) に対し、芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン等のエーテル類；ハロゲン化炭化水素類；メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、2-プロパノール (iPrOH) 等のアルコール類；非プロトン性極性溶媒；ピリジン；水；又はこれらの混合溶媒；等の、反応に不活性な溶媒中、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸等の有機酸、又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム若しくはアンモニア等の塩基存在下、冷却下乃至加熱還流下に行うことができ、反応温度は反応条件に応じて適宜選択することができる。この他、前述の「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載されている方法若しくはこれに準じる方法を適用することもできる。好ましくは、R¹¹に対応するアルコール中又は当該アルコールと水との混合溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下あるいは室温下乃至加熱下において、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムを作用させる方法を挙げることができる。

【0015】

(製造法3) 式 (I) で示される化合物のうち R¹が低級アルキルである本発明化合物 (I a) を用いた、式 (I V) で示される化合物 A の製造法

【化15】



(式中、R¹¹は低級アルキルを示す。)

本製造法は、製造法1により得られた本発明化合物 (I a) と式 (V) で示さ

れる6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンとを縮合させて、式(I V)で示される化合物Aを製造する方法である。

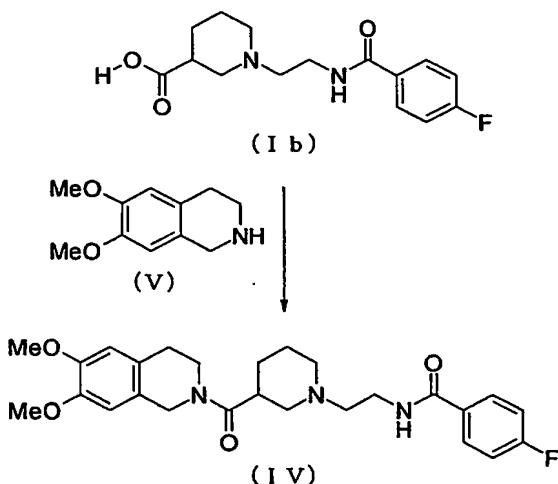
反応は、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、非プロトン性極性溶媒、ピリジン、水又はこれらの混合溶媒等の、反応に不活性な溶媒中、化合物(I a)及び化合物(V)を溶解又は懸濁させ、冷却下乃至加熱還流下に行うことができ、反応温度は反応条件に応じて適宜選択することができる。好ましくは、非プロトン性極性溶媒又はピリジンを溶媒とし、加熱乃至加熱還流下に行う方法を挙げることができる。

なお、化合物(V)はその塩、好ましくは塩酸塩を用いることもでき、その際、必要に応じて反応系中において塩基を作用させて脱塩し用いることができる。

【0016】

(製造法4) 式(I)で示される化合物のうち R^1 が-Hである本発明化合物(I b)を用いた、式(I V)で示される化合物Aの製造法

【化16】



本製造法は、製造法2により得られた本発明化合物(I b)と式(V)で示される6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンとを縮合させて、式(I V)で示される化合物Aを製造する方法である。

本製造法においては、化合物(I b)の反応性誘導体を用いることもでき、反応性誘導体としては、酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド；酸アジド；N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、p-ニトロフェノール、N-ヒドロキシスクシンイミ

ド等との活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸ハライド等のハロカルボン酸アルキルエステル；ピバロイルハライド、p-トルエンスルホン酸ハライド等との混合酸無水物；塩化ジフェニルホスホリルやジフェニルホスホリルアジド等と反応させて得られるリン酸系混合酸無水物；等が挙げられる。

化合物（I b）を遊離酸で反応させるとき、あるいは活性エステルを単離せずに反応させるとき等は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（WSC・HCl）等の縮合剤を用いることができる。特に本製造法においては、活性エステル化剤と縮合剤との共存下に反応させる方法、酸クロリド法が簡便容易に適用できるため好ましい。

反応は、使用する反応性誘導体や縮合剤によっても異なるが、水、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、酢酸エチル（EtOAc）等のエステル類、アセトニトリル、非プロトン性極性溶媒又はこれらの混合溶媒等の、反応に不活性な溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下あるいは室温乃至加熱下に行うことができる。また、反応に際して、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジン等の有機塩基、あるいは炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基の存在下に反応させるのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

なお、製造法3と同様に、化合物（V）はその塩、好ましくは塩酸塩を用いることもでき、その際、必要に応じて反応系中において塩基を作用させて脱塩し用いることができる。

【0017】

【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。実施例において使用される原料化合物は参考例として示した。また、化合物純度は参考例記載の化合物を標品とし、高速液体クロマトグラフィー（以下「HPLC」）を用いて測定した。

なお、NMRは $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ を内部標準とし、特に記載がない場合には $\text{DMSO}-d_6$ を測定溶媒とする ^1H -NMRにおけるピーク値 (ppm) を示す。

【0018】

参考例 1

6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 一塩酸塩 3.75 gのTHF懸濁液 (50 ml) に氷冷下トリエチルアミン 1.65 gを滴下した。氷冷下10分間反応液を攪拌した後、(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸 3.74 g、1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-オール (HOBt) 1.10g、WSC·HCl 3.44 gを順次加えた。反応液を室温に戻し一晩攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムに溶解し1M NaOH水溶液 (aq) で洗浄した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 (以下同様) : クロロホルム) で精製することにより (R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 6.60 gを無色アモルファスとして得た。

FAB-MS m/z : 405 (M^++1).

【0019】

参考例 2

参考例 1 の化合物 6.50 gのEtOH溶液 (30 ml) に氷冷下4M HCl-EtOAc溶液 (12 ml) を滴下した。反応液を室温に戻し一晩攪拌した後、得られた沈殿物を濾取、乾燥することで6,7-ジメトキシ-2-[(R)-ピペリジン-3-カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 一塩酸塩 4.17 gを白色結晶として得た。これをクロロホルムに溶解し、1M NaOH aqで洗浄した後、水層をクロロホルムで2回抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去することにより6,7-ジメトキシ-2-[(R)-ピペリジン-3-カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 3.10 gを無色油状物質として得た。

FAB-MS m/z : 305 (M^++1).

【0020】

参考例 3

参考例 2 の化合物 1.00 g のアセトニトリル溶液 (25 ml) に 2-プロモエチル-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 1.25 g、炭酸カリウム 690 mg を室温下加えた後、反応液を 70 °C で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムに溶解して飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: MeOH=93:7、引き続き EtOAc) で精製することにより 2-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 1.45 g を黄色アモルファスとして得た。

FAB-MS m/z : 478 (M^++1).

【0021】

参考例 4

参考例 3 の化合物 1.35 g の MeOH 溶液 (10 ml) に室温下 40% メチルアミン含有 MeOH 溶液を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムに溶解して NaHCO_3 aq で洗浄した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: MeOH: 28% アンモニア水=50:1:0~10:1:0.1) で精製することにより 2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチルアミン 830 mg を黄色油状物質として得た。

FAB-MS m/z : 348 (M^++1).

【0022】

参考例 5

参考例 4 の化合物 650 mg のアセトニトリル溶液 (10 ml) に氷冷下 4-フルオロベンゾイルクロリド 300 mg のアセトニトリル溶液 (5 ml) を滴下した。反応液を室温に戻し、4 時間攪拌した。反応液に NaHCO_3 aq を加え 20 分攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にクロロホルムと NaHCO_3 aq を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム

: MeOH=50:1~10:1) で精製した後、活性アルミナカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc=1:1~EtOAc~EtOAc: MeOH=50:1) で精製することにより無色油状物質600mgを得た。この油状物質をEtOH (10 ml) に溶解し、85%リン酸 (180 mg) を加えた。反応液を加熱し完全に溶解した後、室温に戻した。生成した結晶を濾過した後、95% EtOH-水から再結晶を行うことにより(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩632 mgを無色結晶として得た。

NMR: δ 1.25-1.50 (1H, m), 1.53-1.76 (3H, m), 2.15-2.80 (6H, m), 2.95-3.10 (3H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.60-3.75 (8H, m), 4.50 (1H, q), 4.63 (1H, q), 6.73 (1H, s), 6.78, 6.85 (併せて1H, s), 7.29 (2H, t), 7.91-7.95 (2H, m), 8.60 (1H, br).

FAB-MS m/z: 470 ($M^+ + 1$).

【0023】

参考例 6

(R)-ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル -L-酒石酸塩79.0 gを水 (150 ml)、クロロホルム (100 ml) に溶解した。反応液に氷冷下8M KOH aq (75 ml) を加えた後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去した。得られた残渣を室温下tert-ブチル (2-ブロモエチル)カルバマート69.0 gのアセトニトリル溶液 (400 ml) に炭酸カリウム42.6 gと共に加えた。反応液を60 °Cで一晩攪拌した後、不溶物を濾去した。濾液を減圧留去した後、得られた残渣をEtOAc (500 ml) に溶解した。飽和クエン酸水溶液で3回抽出した後、水層を氷冷した。8M KOH aqでpHを約10に調整し、クロロホルムで4回抽出した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去することにより(R)-1-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル72.7 gを淡黄色油状物質として得た。

NMR(CDC1₃): δ 1.24 (3H, t), 1.45 (9H, s), 1.47-1.58 (2H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 1.80-1.94 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.26-2.38 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.15-3.27 (2H, m), 4.16 (2H, q).

FAB-MS m/z: 301 ($M^+ + 1$).

【0024】

参考例 7

参考例 6 の化合物 72.1 g の EtOH 溶液 (150 ml) に氷冷下 4M HCl-EtOAc (150 ml) を滴下した。反応液を室温に戻し一晩攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を水に溶解し、氷冷下 8M KOH aq で pH を約 10 に調整した後、水層をクロロホルムで 4 回抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去した。得られた淡黄色油状物質の THF 溶液 (200 ml) に氷冷下 4-フルオロベンゾイルクロリド 40.0 g を 10 °C 以下で滴下した。反応液を氷冷下 2 時間攪拌した。反応液に EtOAc を加えた後、1M HCl aq で 2 回抽出した。氷冷下水層を 8M KOH aq で pH を約 9 に調整した。水層をクロロホルムで 3 回抽出後、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した後溶媒を減圧留去した。得られた残渣を 2-イソプロピルエーテルより結晶化することにより (R)-1-[2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル]ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル 26.33 g を無色結晶として得た。

NMR(CDCl₃): δ 1.23(3H, t), 1.50-1.62(1H, m), 1.66-1.86(3H, m), 2.25-2.37(1H, m), 2.50-2.75(6H, m), 3.44-3.52(1H, m), 3.57-3.66(1H, m), 4.04-4.20(2H, m), 7.00(1H, br), 7.06-7.13(2H, m), 7.81-7.88(2H, m).

FAB-MS m/z: 323 (M⁺+1).

【0025】

参考例 8

参考例 7 の方法で製造した化合物 37.94 g の EtOH 溶液 (100 ml) に室温下 1M NaOH aq (177 ml) を滴下した。室温にて 1 時間攪拌した後、氷冷した。反応液に塩酸水溶液を加え pH を酸性に調整した後、溶媒をトルエンと共沸により減圧留去した。得られた残渣に DMF (250 ml) を加え 10 °C で 6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 一塩酸塩を脱塩して得られる) 21.66 g、HOBt 7.97g、WSC・HCl 27.14 g を順次加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌した後、EtOAc/水の混液に注ぎ、1M HCl aq にて 2 回抽出した。集めた水層を氷冷下 NaOH aq にて pH を約 10 に調整した。水層をクロロホルムで 3 回抽出し、集めたクロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾

過した後溶媒を減圧留去した。得られた残渣をEtOH (500 ml) に溶解し、85%リン酸 (13.65 g) を加えた。種晶として参考例 5 の化合物を加え、室温で3日間攪拌した。生成した結晶を濾過することにより (-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩44.25 gを無色結晶として得た。

【0026】

参考例 9

参考例 8 の方法で製造した化合物100gを95% EtOH-水 (2200 ml) から再結晶を行うことにより、(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩89.32 gを無色結晶として得た。

NMR: δ 1.33-1.50 (1H, m), 1.65-1.86 (3H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.62-2.69 (1H, m), 2.72-2.90 (3H, m), 3.09-3.23 (3H, m), 3.48-3.58 (2H, m), 3.62-3.75 (8H, m), 4.50 (1H, q), 4.63 (1H, q), 6.72 (1H, s), 6.78, 6.88 (併せて 1H, s), 7.24-7.32 (2H, m), 7.94-8.00 (2H, m), 8.80 (1H, br).

FAB-MS m/z: 470 ($M^{+}+1$).

【0027】

参考例 10

水900 ml、炭酸カリウム414.9 gの溶液に、2-ブロモエチルアミン 一臭化水素酸塩307.5 gを-5 °C以下で攪拌しながら加えた。反応液にEtOAc 750 mlを加え、次いで4-フルオロベンゾイルクロリド238.0 gを12 °C以下で攪拌しながら加えた。これにEtOAc 150 mlを加えた。この反応液をHPLC測定し、93.0%の純度を有するN-(2-ブロモエチル)-4-フルオロベンズアミドの生成を確認した (市販品のN-(2-ブロモエチル)-4-フルオロベンズアミドとのHPLC保持時間の比較において確認した)。

【0028】

参考例 11

参考例 10 の反応液を加熱し、50 °C付近で4時間攪拌した。反応液にトルエン 450 mlを加え、静置して内温35 °C付近で分液した。有機層を水900 mlで洗浄し

た。有機層を減圧濃縮し、次いで減圧乾燥することにより、99%の純度を有する2-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾールを240.14 g得た。

NMR: δ 3.96 (2H, t), 4.41 (2H, t), 7.28-7.34 (2H, m), 7.89-7.95 (2H, m).

FAB-MS m/z : 166 ($M^+ + 1$).

【0029】

実施例 1

参考例 11 の化合物120.0 gにトルエン1200 ml、(R)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル137.07 gを加えた。トルエン600 mlで(R)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルを洗い込んだ。次いでp-トルエンスルホン酸 一水和物145.1 gを加え、トルエン600 mlで洗い込んだ。次いで加熱し、溶媒を常圧蒸留して600 mlを留去した。その後、還流下にて27時間攪拌した。反応液を冷却後、EtOAc 960 ml及び4% (w/v) NaHCO_3 aqを960 ml加えた。反応液を静置して内温35 °C付近で分液した。有機層を4% (w/v) NaHCO_3 aq 960 mlで2回洗浄した。有機層を減圧濃縮し、82.8%の純度を有する(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

NMR: δ 1.16 (3H, t), 1.35-1.80 (4H, m), 2.05-2.10 (1H, m), 2.20-2.26 (1H, m), 2.45-2.51 (3H, m), 2.65-2.70 (1H, m), 2.85-2.90 (1H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 4.05 (2H, q), 7.25-7.33 (2H, m), 7.85-7.95 (2H, m), 8.35-8.40 (1H, m).

FAB-MS m/z : 323 ($M^+ + 1$).

【0030】

実施例 2

実施例 1 の化合物230gにEtOH 690 mlを加え、次いで水345 mlを加えた。冷却後、NaOH aq (NaOH 42.8 g/水480 ml)を加え、25 °C以下で2時間攪拌した。冷却下、反応液に濃塩酸を加え、pH 3.0とした。この液を減圧濃縮し、この残さにトルエン1000 mlを仕込み、減圧濃縮し86.3%の純度を有する(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸を得た。

NMR(90°C): δ 1.46-1.60 (1H, m), 1.79-2.05 (3H, m), 2.75-3.60 (7H, m), 3.68 (2H, q), 7.20-7.27 (2H, m), 7.95-8.03 (2H, m), 8.74 (1H, brs).

FAB-MS m/z : 295 ($M^+ + 1$).

【0031】

実施例3

実施例2の化合物206.4 gにDMF 810 ml、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン一塩酸塩120.8 gを加え、攪拌し、冷却した。次いでトリエチルアミン53.22 gを12℃以下で加え、DMF 217 mlを加えた。次いでHOBt 21.32 gを5℃以下で加え、WSC・HCl 121.0 gを5℃以下で加えた。反応液を0~4℃で15.5時間攪拌した。反応液に水340 ml、EtOAc 2000 ml、8% (w/v) NaOH aq 550 mlを加え、分液した。水層にEtOAc 1000 mlを加え、分液した。次いで、有機層を混合し、8% (w/v) NaOH aq 700 ml、水300 mlで2回洗浄した。有機層を水900 mlで洗浄した後、減圧濃縮し、83.9%の純度を有する(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミドを得た。

NMR(CDCl₃): δ 1.54-1.68(2H, m), 1.75-1.87(2H, m), 2.05-2.95(9H, m), 3.45-3.63(2H, m), 3.70(1H, t), 3.75-3.82(1H, m), 3.84(3H, s), 3.85(3H, s), 4.59(1H, br), 4.62(1H, br), 6.55-6.65(2H, m), 6.95(1H, br), 7.11(2H, t), 7.77-7.88(2H, m).

FAB-MS m/z: 470 (M⁺+1).

$[\alpha]_D^{20}$: -4.16° (MeOH溶媒)

【0032】

実施例4

実施例3の化合物243.94 gにEtOH 4580 mlを加えた。次いで、85%リン酸59.95 gを30℃付近で加えた。次いで水57.5 mlで85%リン酸を洗いこんだ。この溶液に種晶として参考例9の化合物を加え、冷却した。析出した結晶を濾取し、EtOHで結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、97%の純度を有する(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド一リン酸塩(粗結晶) 243.22 gを得た。

NMR: δ 1.30-1.50(1H, m), 1.60-1.85(3H, m), 2.30-2.90(6H, m), 3.00-3.20(3H, m), 3.40-3.57(2H, m), 3.60-3.78(8H, m), 4.50(1H, q), 4.63(1H, q), 6.73(1H, s), 6.78, 6.86(併せて1H, s), 7.20-7.35(2H, m), 7.87-8.01(2H, m), 8.65-8.77(1H, m).

FAB-MS m/z : 470 ($M^+ + 1$).

$[\alpha]_D^{20}$: -20.1° (水溶媒)

【0033】

実施例 5

実施例 4 の化合物 220.0 g に EtOH 2200 ml、水 250 ml を加えた。攪拌下、還流温度付近に加熱し、粗結晶が溶解した後、濾過した。濾液を攪拌下加熱し、冷却した。種晶として参考例 9 の化合物を加え冷却した。析出した結晶を濾取し、EtOH で結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、99.5% の純度を有する (-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩 179.75 g を得た。

NMR: δ 1.30-1.50 (1H, m), 1.52-1.85 (3H, m), 2.40-2.90 (6H, m), 2.95-3.30 (3H, m), 3.53 (2H, br), 3.60-3.75 (8H, m), 4.50 (1H, q), 4.64 (1H, q), 6.72 (1H, s), 6.78, 6.88 (併せて 1H, s), 7.28 (2H, t), 7.96 (2H, t), 8.81 (1H, br).

FAB-MS m/z : 470 ($M^+ + 1$).

$[\alpha]_D^{20}$: -20.7° (水溶媒)

また、この化合物の元素分析値を表 1 に示す。

【表 1】

実施例 5 の化合物の元素分析値						
	C (%)	H (%)	N (%)	O (%)	F (%)	P (%)
計算値	55.02	6.22	7.40	22.55	3.35	5.46
実測値	55.02	6.11	7.33		3.08	5.44

【0034】

参考例 12

水 110 l、炭酸カリウム 36.8 kg の溶液に、2-プロモエチルアミン 一臭化水素酸塩 27.3 kg を -5°C 以下で攪拌しながら加えた。反応液に EtOAc 100 l を加え、次いで 4-フルオロベンゾイルクロリド 21.1 kg を 5°C 以下で攪拌しながら加えた。

。

これに EtOAc 10 l を加えた。この反応液を HPLC 測定し、85.2% の純度を有する N-(

2-ブロモエチル)-4-フルオロベンズアミドの生成を確認した。

【0035】

参考例 13

参考例 12 の反応液を加熱し、45～52℃で4時間攪拌した。反応液にトルエン 40 l を加え、静置して内温 35℃付近で分液した。有機層を水 80 l で洗浄した。これにより、98%の純度を有する 2-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾールのトルエン-EtOAc 溶液を得た。

【0036】

実施例 6

参考例 13 で得られたトルエン-EtOAc 溶液にトルエン 440 l、(R)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル 25.1 kg、p-トルエンスルホン酸 一水和物 26.6 kg を加え、加熱し、溶媒を常圧蒸留して 260 l 留去した。その後、還流下にて 32 時間攪拌した。反応液を冷却後、EtOAc 260 l 及び 4% (w/v) NaHCO₃ aq を 180 l 加えた。反応液を静置して内温 30℃付近で分液した。有機層を 4% (w/v) NaHCO₃ aq 180 l で 2 回洗浄した。有機層を減圧濃縮し、86.7%の純度を有する (R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

【0037】

実施例 7

実施例 6 で得られた化合物に EtOH 260 l を加え、次いで水 64 l を加えた。冷却後、NaOH aq (NaOH 8.0 kg/水 90 l) を加え、25℃以下で 2 時間攪拌した。冷却下、反応液に濃塩酸を加え、pH 3.06 とした。この液を減圧濃縮し、この残さにトルエン 190 l を仕込み、減圧濃縮した。この残さにトルエン 190 l を仕込み、減圧濃縮した。この残さにトルエン 190 l を仕込み、減圧濃縮し、90.4%の純度を有する (R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸を得た。

【0038】

実施例 8

実施例 7 で得られた化合物に DMF 200 l、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒド

ロイソキノリン 一塩酸塩 23.0 kgを加え、攪拌し、冷却した。次いでトリエチルアミン10.1 kgを10℃以下に加え、HOBt 4.0 kgを5℃以下に加えた。次いで、WSC・HCl 23.0 kgを5℃以下に加え、-4~4℃で一晩攪拌した。反応液に水64 l、EtOAc 380 l、8% (w/v) NaOH aq 105 lを加え、分液した。水層にEtOAc 190 lを加え、分液した。次いで、有機層を混合し、8% (w/v) NaOH aq 130 l、水57 lで2回洗浄した。有機層を水170 lで洗浄した後、減圧濃縮し、79%の純度を有する(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミドを得た。これにEtOH 140 lを加え、溶解した。

【0039】

実施例 9

実施例 8 で得られたEtOH溶液にEtOH 330 lを加えた。次いで、85%リン酸11.5 kg、水52 lを加え、加熱し、この溶液を濾過した。この濾液を攪拌下加熱した後、冷却し、種晶として実施例 5 の化合物を加え、更に冷却した。析出した結晶を濾取し、EtOH で結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、98.9%の純度を有する(-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド 一リン酸塩 36.51 kgを得た。

NMR: δ 1.30-1.50(1H, m), 1.60-1.85(3H, m), 2.30-2.85(6H, m), 3.05-3.20(3H, m), 3.40-3.57(2H, m), 3.60-3.77(8H, m), 4.50(1H, q), 4.63(1H, q), 6.72(1H, s), 6.77, 6.86(併せて1H, s), 7.27(2H, t), 7.88-8.00(2H, m), 8.70(1H, br).

FAB-MS m/z: 470 ($M^+ + 1$).

$[\alpha]_D^{20}$: -20.8° (水溶媒)

また、この化合物の元素分析値は、実施例 5 の化合物のものと同様であった。

【0040】

参考例 14

水48 ml、炭酸カリウム16.02 gの溶液に、2-ブロモエチルアミン 一臭化水素酸塩11.83 gを-5℃以下で攪拌しながら加えた。反応液にEtOAc 43 mlを加え、次いで4-フルオロベンゾイルクロリド9.15 gを5℃以下で攪拌しながら加えた。

これにEtOAc 4.5 mlを加えた。この反応液をHPLC測定し、94.8%の純度を有するN-(2-プロモエチル)-4-フルオロベンズアミドの生成を確認した。

【0041】

参考例 15

参考例 14 の反応液を加熱し、45～52 °Cで4時間攪拌した。反応液にトルエン 17.5 mlを加え、静置して内温30～35 °C付近で分液した。有機層を水35 mlで洗浄した。これにより、99.5%の純度を有する2-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロオキサゾールのトルエン-EtOAc 溶液を得た。

【0042】

実施例 10

参考例 15 で得られたトルエン-EtOAc 溶液にトルエン230 ml、(R)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル10.88 g、p-トルエンスルホン酸 一水和物11.53 gを加え、加熱し、溶媒を常圧蒸留して152 ml留去した。その後、還流下にて30.5時間攪拌した。反応液を冷却後、EtOAc 116 ml及び4% (w/v) NaHCO₃ aqを160 ml加えた。反応液を静置して内温35 °C付近で分液した。有機層を4% (w/v) NaHCO₃ aq77 mlで2回洗浄した。有機層を減圧濃縮し、90.9%の純度を有する(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。

【0043】

実施例 11

実施例 10 で得られた化合物にEtOH 110 mlを加え、次いで水28 mlを加えた。冷却後、NaOH aq (NaOH 3.46 g/水40 ml)を加え、25 °C以下で2時間攪拌した。冷却下、反応液に濃塩酸を加え、pH 3.25とした。この液を減圧濃縮し、この残さにトルエン82 mlを仕込み、減圧濃縮した。この残さにトルエン82 mlを仕込み、減圧濃縮した。この残さにトルエン82 mlを仕込み、減圧濃縮し、91.7%の純度を有する(R)-1-{2-[(4-フルオロベンゾイル)アミノ]エチル}ピペリジン-3-カルボン酸を得た。

【0044】

実施例 12

実施例 11 で得られた化合物に DMF 85 ml、6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 一塩酸塩 11.66 g を加え、攪拌し、冷却した。次いでトリエチルアミン 5.14 g を 10 °C 以下で加え、HOBt 2.06 g を 5 °C 以下で加えた。次いで、WSC・HCl 11.68 g を 5 °C 以下で加え、0~5 °C で一晩攪拌した。反応液に水 33 ml、EtOAc 192 ml、8% (w/v) NaOH aq 54 ml を加え、分液した。水層に EtOAc 97 ml を加え、分液した。次いで、有機層を混合し、8% (w/v) NaOH aq 66 ml、水 30 ml で 2 回洗浄した。有機層を水 86 ml で洗浄した後、減圧濃縮し、87.3% の純度を有する (-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミドを得た。これに EtOH 72 ml を加え、溶解した。

【0045】

実施例 13

実施例 12 で得られた EtOH 溶液に EtOH 167 ml を加えた。次いで、85% リン酸 5.85 g、水 26.2 ml を加え、加熱し、この溶液を濾過した。この濾液を攪拌下加熱した後、冷却し、種晶として実施例 5 の化合物を加え、更に冷却した。析出した結晶を濾取し、EtOH で結晶を洗浄した後、減圧乾燥することにより、99.2% の純度を有する (-)-N-{2-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル}-4-フルオロベンズアミド ーリン酸塩 20.46 g を得た。

この化合物の NMR、MS 及び元素分析値は、実施例 5 及び 9 の化合物のものと同様であった。

また、参考例 14 の 4-フルオロベンゾイルクロリドから実施例 13 の化合物に至るまでの全収率は 62.5% であった。

【0046】

【発明の効果】

本発明によれば、If 電流を阻害する作用を有し、選択的に心拍数を低下させ、心筋の酸素消費量を減少させる、強力で特異的な活性を示すことより、狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の循環器系疾患の予防及び／又は治療剤として有用である化合物 A を高純度かつ高収率（公知化合物で

ある4-フルオロベンゾイルクロリドから化合物Aを塩として単離するまでに至る工程の全収率は62%以上に達する。) で得ることができる。特に、カラムクロマトグラフィーによる精製を必要としないため、工業製造上極めて効率的である。また、工業製造上生産効率の低下を招く脱保護反応を必要とせず、またハロゲン系溶媒を用いることなく製造することができるため、環境保全及び安全確保上優れているばかりか、公知の化合物Aの製造法に比べ工程数を減らすことができ、生産性やエネルギー効率が向上し、経済的にも安価となる。従って、本製造法は工業的に極めて優れた製造法であると言える。さらに、ジヒドロオキサゾールの酸を用いるN-アルキル化反応は、汎用性が高く、極めて重要な反応である。

【書類名】

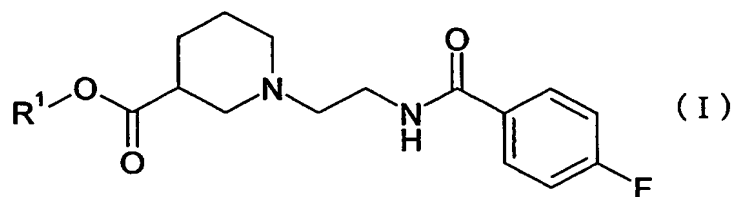
要約書

【要約】

【課題】 N- {2- [3- (6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル) ピペリジノ] エチル} -4-フルオロベンズアミドの工業上優れた製造法を提供する。

【解決手段】 式 (I) で示される新規なフルオロベンズアミド誘導体及びその製造法、並びに該化合物を用いた、狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の循環器系疾患の予防及び／又は治療剤として有用な N- {2- [3- (6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル) ピペリジノ] エチル} -4-フルオロベンズアミドの製造法。

【化】



[式中、R¹は-H又は低級アルキルを示す。]

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-375153
受付番号	50201965955
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 1月 6日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年12月25日
-------	-------------

次頁無

特願 2002-375153

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000006677]

1. 変更年月日

1990年 8月10日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

氏名

山之内製薬株式会社